

氏 名	脇 直 久
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 4475 号
学位授与の日付	平成24年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	EGR1—A NOVEL TARGET FOR AMELIORATING ACUTE ALLOGRAFT REJECTION IN AN EXPERIMENTAL LUNG- TRANSPLANT MODEL (Egr-1-マウス肺移植モデルにおける急性拒絶を改善する 新しいターゲット)
論文審査委員	教授 鶴殿 平一郎 教授 八木 孝仁 准教授 金廣 有彦

学位論文内容の要旨

肺移植において急性拒絶は最大の合併症である。また、閉塞性汎細気管支炎 (OB) のリスクファクターであり、長期予後改善のためには急性拒絶を制御することが重要である。Egr-1は炎症カスケードを制御するマスタースイッチとして知られている。我々はEgr-1を減弱させることにより急性拒絶を抑制することができると仮定し、マウスの同所性左肺移植モデルでEgr-1の機能を検証した。

異系移植では時間とともに拒絶は進行していくが、Egr-1ノックアウトマウスをドナーとする異系移植では下流のサイトカイン群は抑制された。また、拒絶グレードも低く、同系移植と同程度であった。フローサイトメトリーでもCD8+とCD4+の比率は同系移植と同程度であり、異系移植との違いが明らかであった。

Egr-1をブロックすることにより広範にサイトカインや炎症関連遺伝子などを抑えることができ、急性拒絶に対する新しい治療戦略となりうると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は、同種肺移植の際に移植片の転写因子 Egr-1(Early growth response protein 1) を決失する事により、急性拒絶反応を軽減できることを証明したものである。Egr-1 は全身の組織に発現しており、低酸素血症や機械的ストレスにより自身の発現が急速に上昇しその結果IL-1 β , PAI-1, MCP-1(plasminogen activator inhibitor-1), ICAM-1の発現を誘導する。Egr-1 欠損マウスの移植肺は非欠損マウスの移植肺と比較し 移植片における IL-1 β , PAI-1, MCP-1 発現の有意な低下を認め、さらに宿主側 CD8+T 細胞の浸潤が大幅に軽減される事を明らかにした。即ち Egr-1 活性が無ければケミカルメディエーターの放出を抑制し、対移植片 (この場合は肺) T 細胞免疫応答による急性拒絶反応を軽減できる事を明らかにした。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。